

WPI Acc no: 1972-21526T/197214

Lustrous tablets etc - c tg a mica-titanium dioxide pigment

Patent Assignee: MERCK PATENT GMBH (MERE)

Patent Family (2 patents, 1 countries)

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Update	Type
DE 2045749	A	00000000	DE 200045749	A	19700916	197214	B
			DE 2045749	A	19700916		
DE 2045749	B	19790510				197920	E

Priority Applications (no., kind, date): DE 2045749 A 19700916

Alerting Abstract DE A

Solid moulded medicament bodies, e.g. tablets and dragees, with a metallic or nacreous lustre, contain a physiologically acceptable lustrous pigment based on mica-TiO₂. Pref. the pigment is TiO₂ coated mica platelets contg. 44-75 wt.% mica and 25-56 wt.% TiO₂.

The tablets etc. are prepd. provided with a coating contg. 0.15-80 esp. 0.5-50 wt.% pigment and solid physiologically acceptable adhesive(s).

Title Terms /Index Terms/Additional Words: LUSTRE; TABLET; TG; MICA; TITANIUM; PIGMENT

Class Codes

International Patent Classification

IPC	Class Level	Scope	Position	Status	Version Date
A61K-009/00			Secondary		"Version 7

File Segment: CPI

DWPI Class: A96; B07

Manual Codes (CPI/A-N): A12-V01; B04-B01B; B04-B04A; B04-B04M; B04-C02; B04-C03; B04-D01; B05-A03; B11-C; B12-M11

512

51

Int. Cl.: A 61 k, 9/00

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES



PATENTAMT

52

Deutsche Kl.: 30 h, 9/08

EPO - DG 1

05. 10. 2006

95

10

11

21

22

43

Offenlegungsschrift 2045 749

Aktenzeichen: P 20 45 749.2

Anmeldetag: 16. September 1970

Offenlegungstag: 23. März 1972

Ausstellungspriorität: —

31

Unionspriorität

32

Datum: —

33

Land: —

34

Aktenzeichen: —

54

Bezeichnung: Arzneiformkörper

61

Zusatz zu: —

62

Ausscheidung aus: —

71

Anmelder: Merck Patent GmbH, 6100 Darmstadt

Vertreter gem. § 16 PatG: —

72

Als Erfinder benannt: Nürnberg, Eberhard, Dipl.-Chem. Dr.; Rettig, Eberhard, Dr.; Aye, Rolf-Dieter, Dr.; Allardt, Hans Dieter, Dipl.-Chem. Dr.; Baron, Karl Heinrich, Dr.; 6100 Darmstadt

DT 2045 749

Merck Patent Gesellschaft
mit beschränkter Haftung
D a r m s t a d t

2045749
14. September 1970

Arzneiformkörper

Die Erfindung betrifft feste Arzneiformkörper mit Metall- bzw. Perlmuttglanz, die ein physiologisch unbedenkliches Glanzpigment auf Basis Glimmer-Titandioxid (nachstehend als "Glanzpigment" bezeichnet) enthalten.

Es ist bekannt, Arzneimittel, insbesondere deren feste Zubereitungen wie Tabletten, Dragees, Kapseln, Granulate usw., zur Identifizierung und Vermeidung von Verwechslungen und auch zur Verbesserung des Aussehens einzufärben. Zur Färbung von Tabletten oder Dragees verwendet man entweder lösliche Farbstoffe oder Farblacke (Farbpigmente), bei denen meist wasserlösliche Azofarbstoffe auf Aluminiumhydroxid aufgezogen werden. Man kann die gesamte Grundlage mit dem Farbstoff homogen durchtränken und anschließend trocknen, wobei man eine gleichmäßige, auf den gesamten Arzneikörper verteilte Färbung erhält. Für diese Methode werden naturgemäß verhältnismäßig große Farbstoffmengen gebraucht. Daher trägt man in vielen Fällen nur eine dünne, den Farbstoff enthaltende Schicht auf die Arzneizubereitung auf, wobei dieser sogenannte Filmüberzug im wesentlichen aus hochpolymeren Substanzen, z.B. Vinylpolymerisaten, Polyäthylenglykolen, bestehen kann. Man kann nach diesem Verfahren Tabletten und auch Kapseln oder Dragees färben.

209813/1693

BAD ORIGINAL

Bei der Färbung von Zuckerdragees kann man die wasserlöslichen Farbstoffe oder Farblacke in die zuckerhaltige Dragier-Suspension einarbeiten.

Ferner ist es bekannt, Arzneizubereitungen mit einer dünnen Metallschicht, z.B. aus Silber, Aluminium oder Gold, zu überziehen. Diese Metallschicht kann außerdem noch mit einer Außenschicht aus einem durchscheinenden Lack wählbarer Farbtönung überzogen werden, so daß Farbtönungen erhalten werden, die gleichzeitig einen metallischen Glanz aufweisen.

Es hat sich in der Praxis gezeigt, daß die Zahl der Möglichkeiten, Arzneiformkörper mit Hilfe der angegebenen Methoden in unterscheidbarer Weise zu färben, nicht groß genug ist. Nur wenige Farbstoffe sind physiologisch unbedenklich und daher galenisch zulässig, und die Skala von Farbtönen, die man etwa durch Variation der Schichtdicke, durch Mischungen oder durch Zusatz von Metallpigmenten erhalten kann, ist begrenzt.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, weitere Möglichkeiten zu schaffen, um in der Galenik Massenartikel wie Arzneiformkörper durch visuell einfach erkennbare Variation ihrer Oberfläche unterscheiden zu können und gleichzeitig den ästhetischen Eindruck der Formkörper zu verbessern.

Es wurde gefunden, daß die Lösung dieser Aufgabe durch Zusatz physiologisch unbedenklicher Glanzpigmente zu Arzneiformkörpern erzielt werden kann.

Es ist zwar auf anderen Gebieten der Technik bekannt, zur Erzielung eines Perlmuttglanzes Glanzpigmente in andere Stoffe einzuarbeiten bzw. Oberflächen mit glanzpigment-haltigen Schichten zu überziehen. Hierdurch ist aber dem Fachmann auf dem speziellen Gebiet der Galenik die Aufgabe, die der vorliegenden Erfindung zugrunde liegt, und insbesondere deren Lösung nicht nahegelegt.

Gegenstand der Erfindung sind feste Arzneiformkörper mit Metall- bzw. Perlmuttglanz, dadurch gekennzeichnet, daß sie ein physiologisch unbedenkliches Glanzpigment auf Basis Glimmer-Titandioxid enthalten. In der Regel enthalten die Formkörper 0,1 bis 60, vorzugsweise 0,3 bis 5 % (alle Prozentangaben sind Gewichtsprozent) Glanzpigment.

Die Arzneiformkörper nach der Erfindung zeigen einen deutlich wahrnehmbaren eindrucksvollen Perlmuttglanzeffekt. Die Oberfläche der Formkörper zeigt einen silbrigen Glanz, der - je nach der verwendeten Sorte des Glanzpigments - auch andere Farbtönungen aufweisen kann und dessen Leuchtkraft durch anschließendes Polieren noch erhöht werden kann. Durch Zusatz wasserlöslicher Farbstoffe wie Tartrazin oder Erythrosin oder durch geeignete Farblacke können zahlreiche Farbnuancierungen gewonnen werden, die im Gegensatz zu den bisher bekannten gefärbten Arzneiformen über einen deutlich ausgeprägten Perlmuttglanz verfügen.

Die erfindungsgemäß verwendeten Glanzpigmente bestehen vorzugsweise aus mit Titandioxid beschichteten Glimmerplättchen mit einem Gehalt von etwa 20 bis 60 % TiO_2 und dementsprechend von etwa 40 bis 80 % Glimmer. Bevorzugt sind Glanzpigmente mit

Gehalten von etwa 25 - 30 % bis etwa 40 bis 46 % TiO_2 , die silberne bis goldene Interferenzfarben zeigen. Mit zunehmendem TiO_2 -Gehalt gehen die Interferenzfarben von rot über blau in grün über.

Das Titandioxid kann ganz oder teilweise hydratisiert und/oder durch Zirkoniumdioxid oder hydratisiertes Zirkoniumdioxid, ferner auch durch Eisen(III)-oxid oder hydratisiertes Eisen(III)-oxid ersetzt sein. Die Teilchengröße des Glanzpigments liegt in der Regel zwischen 0,001 und 0,1, vorzugsweise zwischen 0,01 und 0,04 μm ; das spezifische Gewicht beträgt etwa 3,0. Der Titandioxid-Ueberzug hat vorzugsweise eine Dicke von etwa 20 bis 250 nm; von der Schichtdicke des Titandioxid-Ueberzugs, die dem TiO_2 -Gehalt parallel läuft, ist die Interferenzfarbe des Glanzpigments abhängig. Als Grundlage dient vorzugsweise weißer Glimmer. Weitere Eigenschaften des Glanzpigments und besondere seiner Ausführungsformen sind in der Literatur beschrieben.

Erfindungsgemäß kann das Glanzpigment entweder gleichmäßig in den Formkörpern verteilt oder Bestandteil der Oberflächenschicht (z.B. eines Ueberzuges) der Formkörper sein.

Beispielsweise ist es möglich, etwa 1 bis 60, vorzugsweise 5 bis 20 % des Glanzpigments in sonst übliche Tablettier- (bzw. Granulier-)Gemische einzuarbeiten und diese in an sich bekannter Weise zu Tabletten zu pressen (bzw. zu granulieren), wobei man Tabletten (bzw. Granulate) mit Perlmuttglanz erhält.

Vorteilhafter ist es, das Glanzpigment nur in die Oberflächenschichten der Formkörper (z.B. Lacktabletten, Dragees, Kapseln) einzuarbeiten, da man dann geringere Mengen des Glanzpigments benötigt. In der Regel beträgt der Gewichtsanteil des Ueberzugs 0,2 bis 70, vorzugsweise 0,5 bis 50 % des Gesamtgewichtes des überzogenen Formkörpers; bei Lacktabletten liegt dieser Anteil in der Regel zwischen 0,2 und 5, bei Dragees zwischen 5 und 70 %. Die Dicke der Ueberzüge beträgt in der Regel 0,001 bis 3, vorzugsweise 0,002 bis 2 mm (bei Lacktabletten 0,001 bis 0,04, bei Dragees 0,1 bis 2 mm), ihre Zahl bei Dragees in der Regel 3 bis 120, vorzugsweise 10 bis 50. Die Ueberzüge enthalten in der Regel 0,15 bis 80, vorzugsweise 0,5 bis 50 % Glanzpigment. Dabei enthält der Ueberzug von Lacktabletten vorzugsweise 5 bis 50, derjenige von Dragees vorzugsweise 0,5 bis 25 % Glanzpigment. Die Ueberzüge müssen außerdem mindestens ein festes organisches physiologisch unbedenkliches Haftmittel enthalten, damit das Glanzpigment an der Oberfläche des Formkörpers haften kann. Als Haftmittel eignen sich beispielsweise Zucker; Vinylpolymerisate (wie Polyvinylalkohol, Polyvinylacetat, Polyvinylpyrrolidon, Vinylalkohol-Vinylacetat-Mischpolymerisate, Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Mischpolymerisate), Acrylpolymerisate (z.B. Polyacrylsäure, Polyacrylamid, Polymethacrylsäure und deren Salze, Methacrylsäure-Diacrylsäureester-Copolymerisate, Methacrylsäure-Methacrylsäureester-Copolymerisate), Cellulosederivate (z.B. Methylcellulose, Äthylcellulose, Carboxymethylcellulose, Hydroxyäthylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Celluloseacetat-phthalat), Alginsäuren und deren Salze; Hemicellulosen wie Galactomannane; Agar-Agar; Tragant; Gummi arabicum; Schellack; Gelatine; Zein; Polyäthylenglykole; fettartige Körper (z.B. Fettsäureglyceride), feste Paraffine; Silikone.

Derartige Ueberzüge können in an sich bekannter Weise auf die Formkörper aufgetragen werden, indem man diese mit einer Suspension des Glanzpigments, in der zusätzlich mindestens eines der genannten Haftmittel enthalten ist, gleichmäßig überzieht. Die Suspension enthält in der Regel 0,1 bis 35, vorzugsweise 0,5 bis 5 % Glanzpigment und 1 bis 60, vorzugsweise 2 bis 40 % Haftmittel (bei Lacktabletten vorzugsweise 2 bis 5, bei Dragees 30 bis 40 %).

Als Lösungs- bzw. Suspensionsmittel eignen sich die üblichen.

Beispielsweise kommen neben Wasser in erster Linie niedrigsiedende (Kp. etwa unter 100°) organische Lösungsmittel in Frage, z.B. Alkohole wie Methanol, Aethanol, Isopropanol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Chloroform oder Trichloräthylen; Aether wie Tetrahydrofuran, Dioxan; Kohlenwasserstoffe wie Petroläther, Benzol; Ester wie Aethylacetat, Aethylpropionat; Ketone, wie Aceton oder Butanon.

Die Suspension kann ferner weitere Zusatzstoffe enthalten. Als solche seien genannt: Farbstoffe, wie Tartrazin, Gelborange S, Indigotin, Chlorophyllin oder Erythrosin; Farbblacke; Farbpigmente, z.B. Eisen(III)-oxid, Titandioxid, Talkum, Calciumcarbonat; Weichmacher, z.B. mehrwertige aliphatische Alkohole (wie Aethylenglykol, 1,2-Propandiol, Glycerin, Sorbit); Silikone; Konservierungsmittel; Netzmittel (z.B. nicht-ionogene, anionische oder kationische); Geschmacks- und Aromastoffe.

Durch Variation der Suspensionsgrundlage können zusätzlich spezifische Eigenschaften der Formkörper erzielt werden. Das neue Verfahren kann z.B. sowohl zur Herstellung schnell zerfallbarer bzw. schnell verdaulicher Arzneikörper als auch zur Herstellung solcher mit Retardwirkungen dienen.

Die Technik der Aufbringung der Suspension ist die gebräuchliche. Man arbeitet z.B. in Drageekesseln, gegebenenfalls unter Verwendung einer Sprühpistole, oder in Wirbelluft-Sprühapparaturen.

Die erfindungsgemäß erhaltenen Formkörper können gewünschtenfalls anschließend poliert werden, wobei man natürliche oder synthetische wachsartige Substanzen (z.B. Bienenwachs, Carnaubawachs, Polyäthylenglykole oder Paraffine) verwenden kann. Dadurch kann die Leuchtkraft der Ueberzüge noch erhöht werden.

Unter den erfindungsgemäßen Arzneiformkörpern sind die Dragees und zuckerfreien Lacktabletten bevorzugt.

Beispiel 1

2 kg Drageekerne beliebiger Zusammensetzung werden in einem Glatt-Trockner mit einer Suspension nachstehender Zusammensetzung besprüht:

- 15 g Glanzpigment
- 60 g Methylcellulose
- 12 g pflanzliches Triglyceridgemisch
- 600 ml Methanol und
- 1400 ml Chloroform

Beispiel 2

Auf 2 kg Drageekerne wird in einer Wirbelschicht-Filmcoating-Anlage eine Suspension, bestehend aus

- 10 g Glanzpigment
- 1 g handelsüblicher Lebensmittel-Rotlack
- 30 g Methylcellulose
- 8 g Aethylcellulose
- 2 g Silikonöl
- 385 ml Methanol und
- 875 ml Chloroform

aufgesprüht. Die Kerne werden anschließend noch 10 Minuten im Warmluftstrom getrocknet.

Beispiel 3

Auf 2 kg Drageekerne wird in einem rotierenden Drageekessel mittels einer Sprühpistole eine Suspension aus

15 g Glanzpigment
22 g handelsüblicher Lebensmittel-Gelblack
38 g Hydroxypropylcellulose
2 g 1,2-Propandiol
380 ml Methanol und
880 ml Chloroform

aufgesprüht. Die Kerne werden anschließend im Trockenschrank bei 30° nachgetrocknet.

Beispiel 4

Analog Beispiel 2 überzieht man 2 kg Drageekerne mit einer Suspension aus

12 g Glanzpigment
1 g Tartrazin
25 g Schellack
25 g Polyäthylenglykol 4000 und
1250 ml Aethanol.

Beispiel 5

2 kg fertig aufdragierte, aber nicht polierte Dragees werden in einer Wirbelschicht-Filmcoating-Anlage mit einer Suspension aus

20 g Glanzpigment
6 g 1,2-Propandiol
30 g Methylcellulose
10 g Aethylcellulose
400 ml Methanol und
900 ml Chloroform

bedeckt.

Beispiel 6

Man arbeitet wie in Beispiel 5 angegeben, aber unter Zusatz von

5 g handelsüblichem Lebensmittel-Grünlack.

Die Dragees werden anschließend mit einem Stück hartem Paraffin in einem Poliersack auf Hochglanz poliert.

Beispiel 7

Man stellt Tabletten nach folgender Rezeptur her:

Glanzpigment	16 mg
Magnesiumstearat	3,2 mg
Maisstärke	6,4 mg
Lactose	ad 160 mg.

Die Substanzen werden gemischt und verpreßt. Stempel: 8 mm flach mit Facette.

Patentansprüche

1. Feste Arzneiformkörper mit Metall- bzw. Perlmuttglanz, dadurch gekennzeichnet, daß sie ein physiologisch unbedenkliches Glanzpigment auf Basis Glimmer-Titandioxid enthalten.
2. Arzneiformkörper nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Glanzpigment aus mit Titandioxid beschichteten Glimmerplättchen mit einem Gehalt von 44 bis 75 Gewichtsprozent Glimmer und von 25 bis 56 Gewichtsprozent Titandioxid besteht.
3. Arzneiformkörper nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie mit einem 0,15 bis 80, vorzugsweise 0,5 bis 50 Gewichtsprozent des Glanzpigments sowie mindestens ein festes organisches physiologisch unbedenkliches Haftmittel enthaltenden Überzug versehen sind.
4. Verfahren zur Herstellung von festen Arzneiformkörpern nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Formkörper mit einer mindestens ein festes organisches physiologisch unbedenkliches Haftmittel enthaltenden Suspension des Glanzpigments gleichmäßig überzogen werden.
5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß als Haftmittel Zucker, Vinylpolymerisate, Acrylpolymerisate, Cellulosederivate, Alginsäuren und deren Salze, Hemicellulosen, Agar-Agar, Tragant, Gummi arabicum, Schellack, Gelatine, Zein, Polyäthylenglykole, fettartige Körper, feste Paraffine und/oder Silikone verwendet werden.
6. Verfahren nach Anspruch 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens ein niedrigsiedendes (Kp. etwa unter 100°) organisches Lösungsmittel und/oder Wasser als Suspensionsmittel verwendet wird.

209813/1693

BAD ORIGINAL